LANGZEITBEHANDLUNG VON CHRONISCHEN HARNWEGSINFEKTIONEN MIT METHENAMIN-MANDELAT (MANDELAMINE^{R})

Michael Schweiger

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546803_0043

Gesamtherstellung

Blasaditsch GmbH • 89 Augsburg 17 • Theodor-Heuß-Platz 3 • Telefon (0821) 51 85 63

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. med. E. Schmiedt

LANGZEITBEHANDLUNG VON CHRONISCHEN HARNWEGSINFEKTIONEN MIT METHENAMIN-MANDELAT (MANDELAMINE^{R})

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Michael S c h w e i g e r

aus
Augsburg

Jahr
1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Hofstetter
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Schmiedt
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 08. 05. 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A)	Einleitung und Problemstellung	1
B)	Literaturübersicht (Behandlung chronischer Harnwegs-infektionen)	3
C)	Material und Methodik	11
D)	Ergebnisse	
	1. Keimfreiheit des Urins	15
	2. Erregerwechsel im Harn	17
	3. Antibiotische Empfindlichkeit der Urinkeime	24
	4. Leukozytenzahlen bzw. Leukozytenzahl-änderung im Urin	30
	5. p_H-Wert des Urins	33
	6. Urologische Erkrankungen	38
	7. Miktionsfrequenz	40
	8. Subjektive Beschwerden	41

Seite

E) Diskussion 43

F) Zusammenfassung 57

G) Literaturverzeichnis 62

A) Einleitung und Problemstellung

Die Harnwegsinfektionen zählen zu den häufigsten Erkrankungen in der Urologie (2). Da die Entzündung meist nicht auf ein bestimmtes Gebiet des Harntraktes beschränkt bleibt, sondern das gesamte Harnwegsystem in Mitleidenschaft gezogen wird (50), kann jede Harnwegsinfektion die erste Manifestation einer chronischen Pyelonephritis sein oder bei mangelhafter Beachtung oder Behandlung dazu führen (60). Der Schlüssel für eine wirkungsvolle Therapie liegt in der rechtzeitigen Diagnose und der vollständigen Eliminierung der Bakterien mittels Langzeitbehandlung, gezielter Urinkontrollen (32) und Nierenfunktionsprüfungen (60).

Aber trotz kontinuierlicher antibakterieller Medikation konnte die Zahl der Reinfektionen kaum vermindert werden (32), im Gegenteil, sie nimmt sogar ständig zu (35).

Nach KASS (33) können nicht mehr als 10 - 20 % der chronischen Infektionen des Urogenitalsystems trotz moderner Therapie geheilt werden.

Dieses deprimierende Ergebnis dürfte in erster Linie darauf zurückzuführen sein, daß sich die Resistenzsituation der sogenannten Problemkeime in der Urologie gegenüber den Antibiotika und Chemotherapeutika nicht bessert (50), sondern sich immer mehr verschlech-

tert (50, 52, 12).

In der vorliegenden Arbeit sollte daher eine andere Therapieform untersucht werden, nämlich die Langzeitbehandlung von Patienten mit chronischer Harnwegsinfektion mit MANDELAMINE^{R}. Als Kontrollgruppe diente eine Patientenklientel, deren Harn mit CEBION^{R} angesäuert wurde. MANDELAMINE^{R} wurde schon vor der Antibiotika-Ära als Harndesinfiziens benutzt. Es ist ein Salz der MANDELSÄURE und der schwachen Base METHENAMIN, das den Urin in geringem Maße ansäuert und in saurem Milieu Formaldehyd abspaltet. CEBION^{R} ist reines Vitamin C. Es erzielt durch Senken des Urin-p_H-Wertes einen antibakteriellen Effekt.

B) Literaturübersicht

Die Behandlung der Harnwegsinfektion stellt für den Arzt eine verantwortungsvolle und schwierige Aufgabe dar.

Verantwortungsvoll deshalb, weil die Gefahr der aufsteigenden Infektionsausbreitung auf das ganze Harnwegssystem und damit Befall des Nierenparenchyms sehr häufig gegeben ist (32, 50, 60), eine Reinfektion nach behandelten Harnwegsinfektionen sehr oft vorkommt und leicht übersehen werden kann, da sie in einer Vielzahl der Fälle asymptomatisch verläuft. DE WARDNER (64) stellte fest, daß 18 Monate nach einer behandelten Pyelonephritis 80 % der Patienten immer noch eine signifikante Bakteriurie aufwiesen.

Schwierig, da sehr oft Problemkeime unempfindlich auf Antibiotika oder Chemotherapeutika sind (5, 10, 11).

Nach Blasen- und Prostataoperationen tritt als eine der Hauptkomplikationen des Dauerkatheters häufig eine Harnwegsinfektion auf, deren Erreger eine vollständige Resistenz gegenüber sämtlichen gebräuchlichen Antibiotika (31) als Ausdruck des Hospitalismus aufweisen können.

Eine andere Variante der chronischen antibakteriell nicht beeinflußbaren Harnwegsinfektion stellt die

Obstruktionspyelonephritis dar, die hinsichtlich der Therapie in eine kurative und suppressive Form eingeteilt werden muß. Kurativ kann eine Therapie nur sein, wenn eine ausreichende Nierenfunktion und annähernd normale anatomische Verhältnisse im Harntrakt gegeben sind, suppressiv, wenn die Keime so geschädigt werden, daß sie durch die körpereigene Abwehr beherrscht werden (Heteromorphismus) (21). Gerade in diesen Fällen, wo nur eine Behandlung suppressiver Art durchgeführt werden kann, erscheint die Langzeittherapie mit MANDELAMINE^{R} wegen ihrer relativen Ungefährlichkeit angebracht (34). Nach DIMMLING (11) nämlich sollte jeder unnötige Kontakt mit chemotherapeutischen Substanzen unter allen Umständen vermieden werden. Denn

a) durch Dezimierung der physiologischen Haut- und Schleimhautflora wird ein gefährliches Vakuum hergestellt, das mit pathogenen Vertretern der gleichen oder anderen Erregergattung ausgefüllt werden könnte;

b) eine Antigenität einer ganzen Reihe chemotherapeutischer Substanzen sollte nicht ohne zwingenden Grund in Kauf genommen werden;

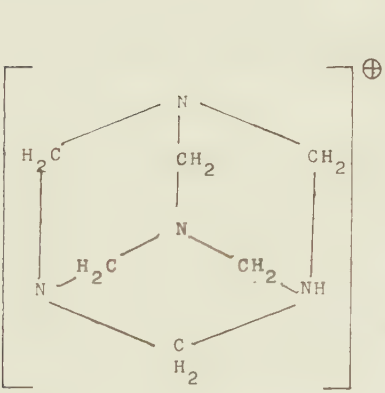
c) eine Induktion einer Erregerresistenz sollte unter allen Umständen vermieden werden.

Dies läßt sich nur durch exakte Diagnose des Keimes in Bezug auf Qualität und Quantität sowie Empfind-

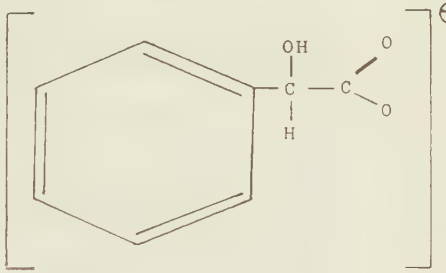
lichkeitsaustestung im Reihenverdünnungstest vermeiden (12). Ergibt sich dabei eine Resistenz der gefundenen Keime gegenüber allen gebräuchlichen Antibiotika bzw. Chemotherapeutika, so erscheint eine Therapie mit MANDELAMINE^{R} indiziert, wenn auch verschiedene Autoren (7, 10, 30) nur bei der Reinfektionsprophylaxe über signifikante Erfolge berichten.

MANDELAMINE^{R} ist eine Verbindung aus METHENAMIN und MANDELSÄURE.

Chemische Formel:



METHENAMIN
(= Hexamethylentetramin)



MANDELSÄURE
(= α -Hydroxyphenylessigsäure)

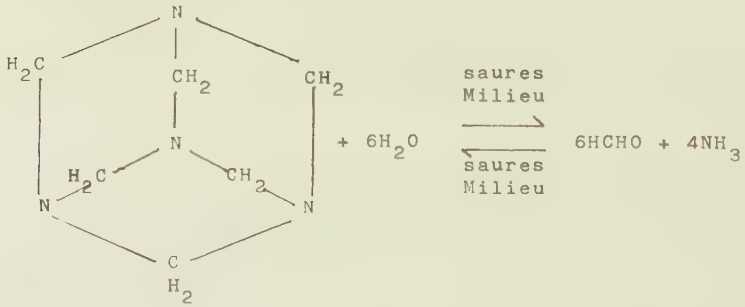
Die Wirkungsweise beruht auf der Tatsache, daß

1. MANDELAMINE^{R} chemisch unverändert über die Niere ausgeschieden wird (16),

2. durch aktive Sekretion in der Niere die Konzentration im Urin viel höher (25 - 30fach) liegt als im Serum (37),

3. MANDELAMINE^{R} im Urin in MANDELSÄURE und METHENAMIN dissoziiert. METHENAMIN wird dann in saurem Milieu weiter in Formaldehyd und Ammoniak hydrolysiert (64).

Chemische Formulierung der Hydrolyse:



Hexamethylentetramin

Formaldehyd Ammoniak

Das dynamische Gleichgewicht der Reaktion liegt bei der Bildung von ca 2 - 10 % freiem Formaldehyd. Es hängt vom Urin-p_H, dem Zeitraum, in dem sich METHENAMIN in saurem Medium befindet, und der Menge des vorhandenen Hexamethylentetramins ab. In drei Stunden wird ungefähr 90 % des endgültigen Fließgleichgewichts erreicht (59). Im Blut verhält sich MANDELAMINE^R inaktiv (66).

Zu der allgemein bekannten guten antiseptischen Eigenschaft des Formaldehyds kommt noch die Wirkung der MANDELSÄURE, die zum einen wie alle Säuren toxisch für sämtliche Protoplasmen ist (16), und zwar proportional zur undissoziierten Menge (33), zum anderen eine, wenn auch geringfügige, Senkung des p_H-Wertes im Urin zufolge hat (62). Sie beläuft sich auf 0,3 Einheiten bei Gabe von 4 g MANDELAMINE^R/die (62).

Der saure p_H-Wert des Urins ist nach Meinung der meisten Autoren Voraussetzung einer Wirksamkeit von MANDELAMINE^R (15, 16, 34, 42, 64). Die Angaben über das optimale Urin-p_H differieren zwischen 5,5 (34, 64) und 6,4 (42). SENECA und PEER (56) sind der Meinung, daß in vitro sowohl bei saurem als auch alkalischem Urin eine antibakterielle Aktivität besteht. Der oberste Wert, bei dem sie noch einen inhibitorischen Effekt nachweisen konnten, lag bei p_H = 7,49. Nach MILLER und PHILLIPS (42) läßt sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Formaldehydspiegel im Urin von gesunden Patienten und dem p_H-Wert nach

Gabe von METHENAMINE HIPPURATE (= MANDELSÄURE wurde durch die HIPPURSÄURE ersetzt) feststellen. Es ist jedoch nach Untersuchungen von HOLLOWAY (29) nicht möglich, eine Proportionalität zwischen dem Formaldehydspiegel des Urins und der Keimzahlreduktion/ml Urin festzustellen. GANDELMAN (15) bestätigt dies in einer Versuchsreihe: Gesunde Patienten erhielten zuerst MANDELAMINE^{R} 4 x 1 g über den Tag verteilt. Am Tag darauf wurde die antibakterielle Aktivität des Morgenurins in vitro getestet.

Es kommt offensichtlich zu einer Wechselwirkung der beiden Bestandteile von MANDELAMINE^{R}, die nach WILDE (66) nachweislich synergistisch ist.

Wie aufgrund der Komponenten von MANDELAMINE^{R} schon zu erwarten ist, hemmt das Präparat das Wachstum der in der Urologie relevanten Keime (15, 37), jedoch nicht Candida albicans. Nach DUCA und SCUDI entwickeln sich keine Resistenzen im Gegensatz zu anderen Medikamenten wie z. B. Tetracycline, Sulfonamide etc. (64).

Des weiteren kommt MANDELAMINE^{R} den Anforderungen eines idealen Harnantiseptikums im Vergleich zu den Antibiotika und Chemotherapeutika, die sonst in der Urologie eingesetzt werden, sehr nahe (3). Nach DAVIS (62) sollte dies chemisch stabil, in therapeutischen Dosen nicht toxisch, die Schleimhaut nicht irritierend, in hoher Verdünnung noch bakterizid sein und vollkommen über die Niere ausgeschieden werden.

WILDE (66) faßt den Indikationsbereich des Harnantiseptikums MANDELAMINE® von bakteriell verursachter Pyelonephritis, Cystitis, Prostatitis, Urethritis, Nephroptose mit Pyelitis, durch Konkrement bedingte Infektionen, neurologische Blasenentleerungsstörungen (57), Dauerkathetertragen, Operationsprophylaxe und -nachsorge bis zur Sulfonamid- oder Antibiotikaüberempfindlichkeit bzw. -resistenz. Dieses weite Indikationsfeld wird von zahlreichen Autoren bestätigt, wie z. B. SENECA (55), BARE (3), ULLMAN (62), HOLLOWAY (29), KASS (33). Dabei wird eine langfristige Bakteriostase bei chronischen Harnwegsinfektionen erreicht bzw. eine Exacerbation verhindert, ohne daß toxische Nebenwirkungen auftreten (3, 7, 55, 66).

Andere Autoren (10, 14, 24, 29) empfehlen bei akuten oder chronischen Harnwegsinfektionen, vor allem wenn sie mit Fieber, Sepsis, d. h. Beteiligung des Nierenparenchyms einhergehen, zuerst eine kurzfristige Therapie mit einem Breitbandantibiotikum durchzuführen und nach erfolgter Keimfreiheit mit MANDELAMINE® eine langfristige Prophylaxe zu betreiben. Diese Art der Behandlung bringe günstigere Ergebnisse als die Weiterbehandlung mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika (14) oder ausschließlicher Urinansäuerung mittels METHIONIN (64).

Überhaupt ist die Effektivität der Urinansauerung allein gering, wie BRUMFITT (64) und SOMMERKAMP/WEIHE (58) berichten. Es wird daher nur bei Schwangeren im 1. Trimenon die alleinige Behandlung einer Harnwegs-

infektion mit hohen Dosen Vitamin C empfohlen, da kein einziges antimikrobielles Mittel mit Sicherheit eine Schädigung des Föten ausschließen kann.

Dagegen ist mit MANDELAMINE^{R} durch die Langzeitbehandlung über 1 - 24 Monate eine Exacerbation einer gegen die gebräuchlichen Antibiotika resistenten Harnwegsinfektion wesentlich seltener oder ganz zu verhindern (10, 20, 64), ohne daß signifikante negative Begleiterscheinungen auftreten. Im Gegenteil, es wurde auch von älteren Patienten gut vertragen (7), während Antibiotika und Chemotherapeutika doch immer gravierende Nebenwirkungen aufwiesen (55).

KASS (64) berichtet von Fällen, bei denen zwei Therapieversuche mit Antibiotika fehlschlugen, jedoch nach maximal 9monatiger MANDELAMINE^{R}-Therapie Keimfreiheit des Urins erzielt und über Jahre aufrecht erhalten werden konnte.

C) Material und Methodik

Im Zeitraum von 1973 bis 1976 wurden in der Urologischen Ambulanz der Universitätsklinik München insgesamt 53 Patienten, von denen 45 zur vollständigen Auswertung zur Verfügung standen, mit MANDELAMINE^{R} (= MA), CEBION^{R} (= C) sowie einer Kombination von Antibiotika bzw. Chemotherapeutika (= A) und MANDELAMINE^{R} oder CEBION^{R} behandelt. Alle hatten eine chronische Harnwegsinfektion mit meist vollständiger Resistenz gegenüber den gebräuchlichen Antibiotika. Alle Kranken wurden primär entsprechend einer randomisierten Liste mit einem der Präparate bzw. Kombinationen behandelt. Die Patienten mit der CEBION^{R}-Therapie dienten als Kontrollgruppe.

Die regelmäßigen Untersuchungen des Urin-p_H und -sediments wurden am klinikeigenen Labor durchgeführt, während die bakteriologischen (Keimspezies, Keimzahl, Antibiogramm) zum Teil am klinikeigenen Labor, zum größten Teil aber im Max v. Pettenkofer-Institut f. Hygiene und Med. Mikrobiologie der Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Eyer) erstellt wurden. Als Beurteilungskriterien der Keimzahlen verwandten wir:

Keimzahl/ml Mittelstrahl-Urin

$\geq 10^5$:	Bakteriurie signifikant
$10^3 - 10^4$:	signifikante Bakteriurie unwahrscheinlich
$<10^3$:	sicher keine signifikante Bakteriurie

Die Resistenztestung der isolierten Erreger erfolgte nach dem Hemmhofverfahren. Die Einstufung in "empfindliche, mäßig empfindliche, resistente" Keime wurde entsprechend dem Durchmesser der Hemmzone auf MÜLLER-HINTON-Agar nach den Angaben von BAUER, KIRBY et al. (5) individuell für jedes Antibiotikum bzw. Chemotherapeutikum vorgenommen. Folgende Substanzen wurden getestet:

AMPICILLIN, CARBENICILLIN, CEPHALOSPORINE, CHLORAMPHENICOL, GENTAMYCIN, NALIDIXINSÄURE, NITROFURANTOIN, NOVOBIOCIN, POLYMYXIN B, TETRACYCLIN, SULFANILAMIDE, SULFAMID-CHINOLIN, SULFAMETHOXAZOL-TRIMETHOPRIM

Der Erfolg der Behandlung von chronischen Harnwegsinfektionen wurde in Anlehnung an das Schema von HECK (23, 63) bewertet:

a) gut: Keimzahl/ml M-Urin kleiner als 10^3, innerhalb zwei Urinkontrollen im Abstand von einem Monat kein Rezidiv, d. h. die Keimzahl bleibt kleiner 10^3
Leukocytenzahl im Urin kleiner als 5 pro Gesichtsfeld bei 400facher Vergrößerung

b) bedingt gut:

Erregerwechsel, d. h. die Keimart der chronischen Infektion wird eliminiert; jedoch tritt ein neuer Keim an ihre Stelle
Leukocytenzahl im Urin größer oder gleich 25 pro Gesichtsfeld bei 400facher Vergrößerung

c) ungenügend:

Keimzahl/ml M-Urin bleibt größer oder gleich 10^5
Leukocytenzahl größer oder gleich 25 pro Gesichtsfeld bei 400facher Vergrößerung

Bei jedem Patienten wurden folgende Daten vor und während der Behandlung in monatlichen Abständen erfaßt

- Medikation
- Keimart
- Keimzahl/ml M-Urin
- Antibiogramm
- Sediment des Urins
- p_H-Wert des Urins
- Art der urologischen Erkrankung
- Miktionsfrequenz
- subjektive Beschwerden

Aufgrund der verschiedenartigen Medikation ergab sich eine Aufteilung der Kranken in fünf Gruppen:

a) alleinige Gabe von MANDELAMINE^R (3 x 1 g/die),
b) alleinige Gabe von CEBION^R (3 x 1 g/die),

c) MANDELAMINE^{R} kombiniert mit einem Antibiotikum bzw. Chemotherapeutikum,
d) CEBION^{R} kombiniert mit einem Antibiotikum oder Chemotherapeutikum,
e) Kombination von MANDELAMINE^{R} und CEBION^{R}

Untersucht wurden:

1. Therapieergebnisse während eines Behandlungszeitraums von 1 - 12 Monaten bei Mono- und Mischinfektionen

2. Änderung der Empfindlichkeit der Keime auf Antibiotika während der Therapie

3. Leukocytenzahländerung im Urin während der Therapie

4. Urin-p_H-Wert während der Therapie

5. Änderung von
   a) Keimzahl/ml M-Urin,
   b) Resistenz der Keime,
   c) Keimspezies
   während der Therapie in Abhängigkeit vom p_H-Wert des Urins

6. Wirksamkeit der Medikamente, bezogen auf die Art der Erkrankung

7. Veränderung der Miktionsfrequenz

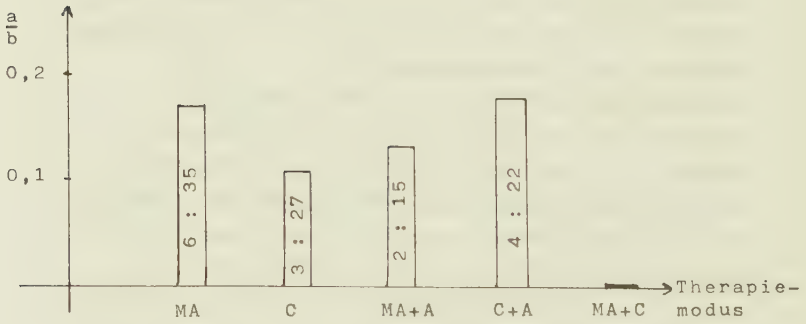
8. Subjektive Beschwerden während der Therapie und Nebenwirkungen der Medikamente

D) Ergebnisse

I. Therapieergebnisse während eines Behandlungszeitraums von 1 bis 12 Monaten:

Die Patienten mit chronischer Harnwegsinfektion wurden während eines Zeitraums von 1 - 12 Monaten beobachtet. Sie erhielten MANDELAMINE^{R} (MA), CEBION^{R} (C) und zum Teil Kombinationen mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika (A), nämlich AMPICILLIN, CARBENICILLIN, CEPHALOSPORINE, GENTAMYCIN, NALIDIXINSÄURE, NITROFURANTOIN, SULFAMID-CHINOLIN, SULFAMETHOXAZOL-TRIMETHOPRIM, TETRACYCLIN. Es wurde das Verhältnis der Fallzahl mit dem Therapieergebnis "gut" zur Gesamtzahl der behandelten Fälle bestimmt. Dabei ergab sich nur ein Therapieerfolg in durchschnittlich jedem sechsten Fall. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Medikation (siehe Abb. 1), jedoch lag die Therapiezeit bis zum Erfolg bei CEBION^{R} $\bar{x}$ = 6,25 Monate, bei MANDELAMINE^{R} $\bar{x}$ = 3,3 Monate. Die Ergebnisse bei der Kombination MANDELAMINE^{R} bzw. CEBION^{R} mit Antibiotika waren dagegen gleich (vgl. Abb. 1 und Tab. 1).

Abb. 1: Anzahl der Fälle mit Therapieerfolg "gut" (a) im Verhältnis zur Gesamtzahl der behandelten Fälle (b) bei MANDELAMINE^{R}-, CEBION^{R}-, MANDELAMINE^{R} und Antibiotikum-, CEBION^{R} und Antibiotikum-Therapie



MA = MANDELAMINE^{R}
C = CEBION^{R}
A = Antibiotikum bzw. Chemotherapeutikum

Tab. 1: Durchschnittliche Behandlungszeit bis zum Therapieerfolg "gut" (n = 15)

	MA	C	MA + A	C + A
Zeit (Monate)	3,3	6,25	3	3
Standard-abweichung	2	2,6	1,4	1,7

Hinsichtlich der Keimspezies ergab sich kein unterschiedliches Verhalten im Bezug auf die Behandlung. So reagierten die Proteus-Spezies, Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Klebsiella-Enterobacter nicht signifikant unterschiedlich.

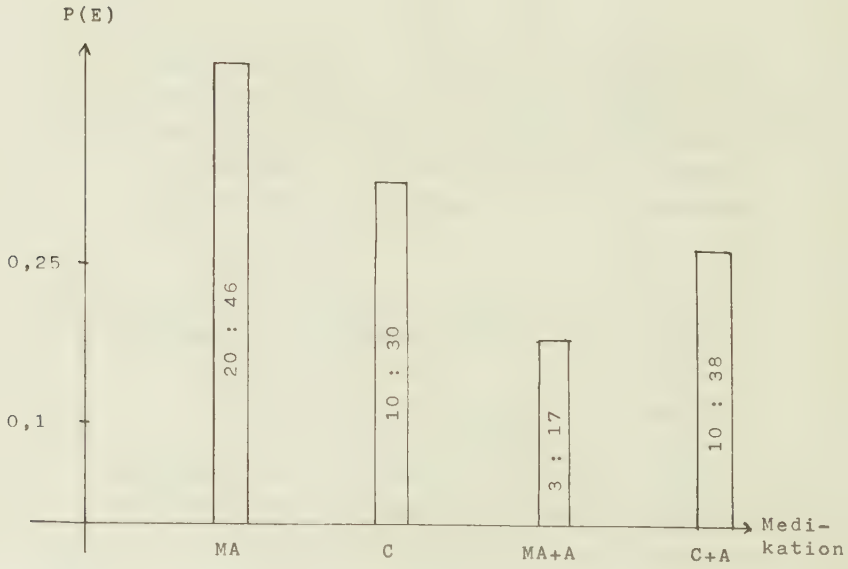
II. Bedingt gute Therapieergebnisse (Erregerwechsel)

a) Patienten mit Monoinfektion

Es wurde die Patientenklientel, deren Keim durch die Therapie über mindestens zwei Urinkontrollen im Abstand von ca einem Monat in der Urinkultur

nicht mehr nachweisbar war, der Gruppe mit trotz Therapie persistierendem Keim gegenübergestellt. Bei der MANDELAMINE^{R}-Therapie war die Erfolgstendenz größer, d. h. die realtive Häufigkeit eines Erregerwechsels P(E) = 0,44, bei der CEBION^{R}-Therapie P(E) = 0,33. Bei der Kombination mit Antibiotika resp. Chemotherapeutika verhielten sich die relativen Häufigkeiten von MANDELAMINE^{R} und CEBION^{R} dagegen umgekehrt.

Abb. 2: Relative Häufigkeit P(E), ein bedingt gutes Ergebnis durch die Therapie zu erzielen



Bei der Differenzierung nach den wichtigsten Erregergattungen trat bei der Kombinationstherapie mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika keine wesentliche Abweichung auf. Dagegen ergab (mit Ausnahme der Keimspezies E. coli) die ausschließliche MANDELAMINE^{R}-Therapie häufiger als die CEBION^{R}-Therapie ein bedingt gutes Ergebnis (Tab. 2).

Tab. 2: "Bedingt guter" Therapieerfolg, aufgeschlüsselt nach Keimarten (Anzahl der Erfolge - Gesamtzahl der Fälle)

	MA	C	MA + A	C + A
Enterokokken	3 : 3	1 : 1	-	0 : 1
Citrobacter	2 : 2	1 : 2	-	-
Klebsiella-Enterobacter	6 : 9	1 : 5	1 : 4	1 : 3
Pseudomonas aeruginosa	4 : 9	1 : 7	-	3 : 8
Proteus-Spezies	4 : 15	2 : 8	0 : 3	2 : 13
E. coli	1 : 8	3 : 5	2 : 10	2 : 11

Bei der Aufschlüsselung der Therapie nach den einzelnen Antibiotika bzw. Chemotherapeutika wäre die Fallzahl der Untergruppen zu gering, um konkrete Aussagen treffen zu können.

b) Mischinfektionen der Harnwege:

Analog zu II a wurde hier das Verhältnis zwischen Kranken, die von 1, 2 oder 3 Keimen über mindestens zwei Urinkontrollen im Abstand von ca einem Monat befreit wurden, und der Gesamtzahl der behandelten Fälle mit Mischinfektionen untersucht. Auch hier ist wie bei Monoinfektionen die Erfolgsquote P(E) bei der ausschließlichen MANDELAMINE^{R}-Gabe größer (0,81) als bei der CEBION^{R}-Gabe (0,71) und verhält sich bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika reziprok (vgl. Tab. 3).

Tab. 3: a) Relative Häufigkeit P(E), durch Therapie bei Mischinfektion das Ergebnis "bedingt gut" zu erzielen

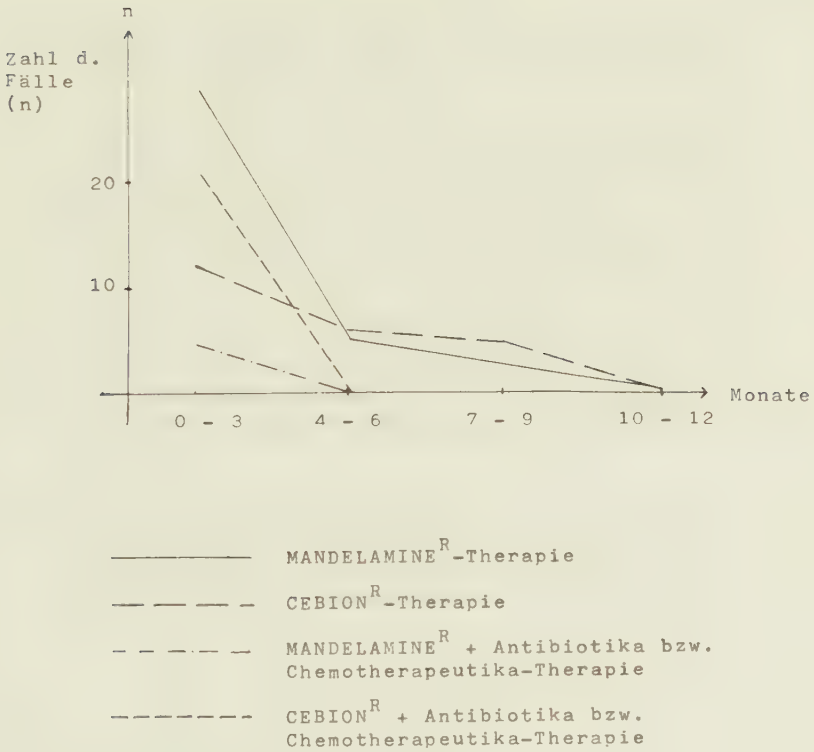
b) Aufschlüsselung der Fälle nach Therapie und Zahl der eliminierten Keime

	MA	C	MA+A	C+A	MA+C
P(E)	0,81	0,71	0,5	0,82	-
Zahl der Fälle 1 Keim eliminiert	9	7	2	7	1
2 Keime eliminiert	4	3	0	2	0
3 Keime eliminiert	0	0	0	0	0
alle persistierten	3	4	2	2	1

Die Differenzierung der Mischinfektionen nach Keimarten ergäbe so viele Untergruppen, daß eine sinnvolle Auswertung nicht mehr möglich wäre.

Ein "bedingt guter" Therapieerfolg (Mono- und Mischinfektionen wurden zusammen untersucht) erschien mit MANDELAMINE^{R} in den ersten drei Monaten der Medikation häufiger als mit CEBION^{R}. Dies war statistisch auffällig ($p = 0{,}025$). Der Erfolg nahm bei beiden Medikamenten im zweiten Trimenon ab ($0{,}13 \leq P(E) \leq 0{,}26$). Im dritten Trimenon war der Rückgang der Erfolgsrate relativ gering ($0{,}08 \leq P(E) \leq 0{,}22$), während zwischen 10 und 12 Monaten kein Erfolg mehr zu verzeichnen war. Bemerkenswert ist, daß die Erfolgsrate im 1. Trimenon bei der Kombination aus CEBION^{R} und Antibiotikum viermal so hoch lag als bei der Kombination MANDELAMINE^{R} und Antibiotikum. Gegenüber der ausschließlichen Vitamin C-Gabe führte CEBION^{R} und Antibiotikum in einem kürzeren Zeitraum (0 - 3 Monate gegenüber 0 - 9 Monate) zur gleichen Erfolgsrate (vgl. Abb. 3).

Abb. 3: Durchschnittliche Therapiedauer bis zu "bedingt gutem" Therapieerfolg (Mono- und Mischinfektionen zusammen)



III. Antibiotische bzw. chemotherapeutische Empfindlichkeit der Harnkeime bei Verabreichung von MANDELAMINE^{R}, CEBION^{R}, Kombination von MANDELAMINE^{R} oder CEBION^{R} mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika

Es wurde der Einfluß der Medikation auf das Resistenzverhalten der einzelnen Keime untersucht.

Positive Resistenzänderung (= Eliminierung der Keime mit episomaler Resistenz):
In vitro resistenter Keim reagiert nach der Therapie wieder in vitro empfindlich im Bezug auf ein bestimmtes Antibiotikum bzw. Chemotherapeutikum.

Negative Resistenzänderung:
In vitro auf ein bestimmtes Antibiotikum empfindlich reagierender Keim ist nach der Therapie resistent (Keimselektion, -modifikation, -mutation).

c = Anzahl der Fälle mit positiver Resistenzänderung
d = Gesamtzahl der untersuchten Fälle (d. h. Fälle mit positiver, negativer und keiner Resistenzänderung und keiner Elimination des Keimes)

a) Monoinfektion der Harnwege:

1. Aufschlüsselung nach der Medikation:
   Es bestand eine Abhängigkeit der positiven Resistenzänderung von der MANDELAMINE^{R} bzw. CEBION^{R}-Medikation (Irrtumswahrscheinlichkeit

$\alpha = 0,1$), d. h. bei der MANDELAMINE^R-war $\frac{c}{d} = 0,5$, bei der CEBION^R-Therapie 0,3. Bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika war die unterschiedliche Wirkung der Kombinationstherapie statistisch auffällig ($p < 0,025$). Die $\frac{c}{d}$-Werte waren bei MA + A = 0,3, bei C + A = 0,03.

2. Differenzierung der Resistenzänderung nach Keimart und Therapiemodus:
Im Bezug auf die Resistenzänderung der Urinkeime ließ sich beim Vergleich von MANDELAMINE^R- und CEBION^R-Therapie feststellen, daß bei E. coli eine positive Resistenzänderung mit CEBION^R-Gaben doppelt so oft vorkam als mit MANDELAMINE^R. Bei der Proteus-Spezies war das Ergebnis gleich, bei Klebsiella-Enterobacter verhielt sich der Quotient $\frac{c}{d}$ reziprok und bei Pseudomonas aeruginosa war die MANDELAMINE^R-Therapie viermal wirksamer als die CEBION^R-Therapie.

Bei der Kombinationstherapie mit Antibiotika war die Therapie mit Ausnahme der Proteus-Spezies-Infektionen ungenügend (vgl. Tab. 4).

Tab. 4: Verhältnis der Fälle mit positiver Resistenzänderung (c) zur Gesamtzahl der untersuchten Fälle (d)

	E. coli	Proteus-Spezies	Klebsiella Enterobacter	Pseudomonas aeruginosa
MA	1 : 12	7 : 15	10 : 12	4 : 5
C	2 : 11	6 : 14	2 : 5	2 : 10
MA + A	1 : 10	5 : 7	0 : 2	0 : 1
C + A	0 : 7	0 : 17	0 : 2	0 : 1

Bei den übrigen noch aufgetretenen Keimen war die Fallzahl zu gering, um eine Tendenz im Bezug auf die Therapie angeben zu können.

3. Aufteilung der Fälle nach Keimart, Therapiemodus und Behandlungszeit:
Das Minimum bzw. Maximum an Therapiezeit bis zur positiven Resistenzänderung lag mit einer Ausnahme bei allen Keimen und Medikationsarten im Bereich von 1 - 12 Monaten. Bei Klebsiella-Enterobacter trat unter MANDELAMINE^{R}-Therapie noch nach 12 Monaten eine Resistenzänderung ein, während mit

CEBION^{R} bei diesem Keim, wenn überhaupt, dies spätestens nach einem Monat vollzogen war. In allen anderen Fällen waren die Zeiträume bis zu einer positiven Resistenzänderung unabhängig von der Therapieart.

4. Differenzierung der Antibiotika bzw. Chemotherapeutika, die bei der Testung in vitro während der Therapie wirksam oder unwirksam wurden (Tab. 5):

Tab. 5:

	MA		C		MA + A		C + A	
Änderung der Empfindlichkeit	E	R	E	R	E	R	E	R
Novobiocin	-	-	1	-	1	-	-	1
Tetracyclin	3	-	1	-	2	-	-	-
Chloramphenicol	2	-	2	1	-	1	-	-
Sulfanilamide	1	-	1	-	-	1	-	-
Nitrofurantoin	2	1	1	-	-	-	-	-
Ampicillin	-	1	1	1	-	-	-	-
Cephalosporine	4	2	2	-	-	-	-	1
Nalidixinsäure	-	1	-	2	-	1	-	4
Gentamycin	2	1	2	1	1	-	-	1
Carbenicillin	3	-	1	-	1	-	-	1
Sulfamethoxazol-Trimethoprim	5	1	1	1	1	1	1	1
Sulfamidchinolin	-	-	-	-	-	-	-	-
k	15		25		10		23	

Erläuterung nächste Seite!

Erläuterung zu Tab. 5:

E = Keim reagierte in vitro auf entsprechendes Antibiotikum bzw. Chemotherapeutikum resistent und war nach Therapie empfindlich

R = Keim reagierte in vitro auf entsprechendes Antibiotikum bzw. Chemotherapeutikum empfindlich und war nach Therapie resistent

k = keine Empfindlichkeitsänderung während und nach der Therapie

Zahlenangabe (n) = absolute Anzahl der registrierten Fälle

b) Mischinfektionen der Harnwege:

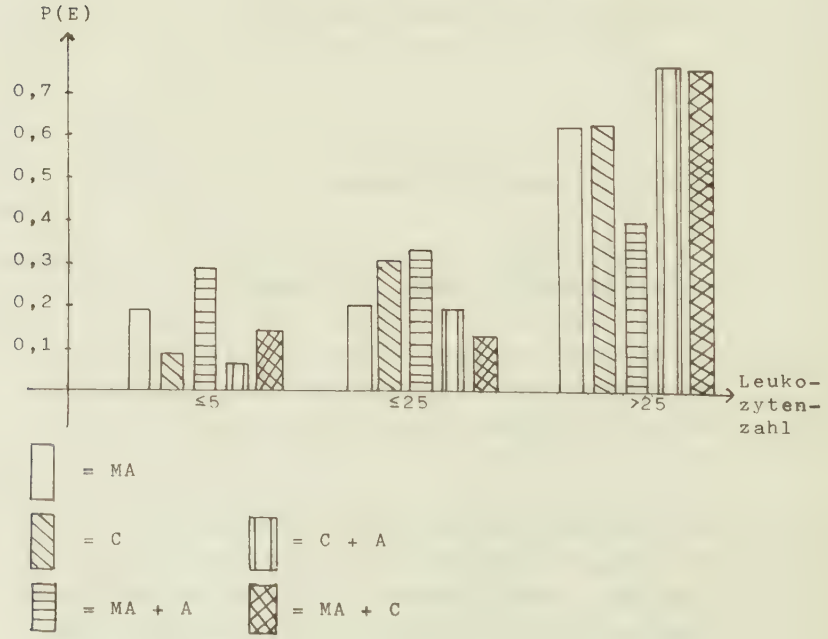
Die relative Häufigkeit, hier eine positive Resistenzänderung durch die Therapie zu erhalten, lag bei CEBION^{R} um das 5fache höher als bei MANDELAMINE^{R}, nämlich P(E) = 0,08 bzw. 0,43. Bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika war dieses Verhältnis bei MA + A 0,57, bei C + A nur 0,33.

Die durchschnittliche Therapiedauer, bis eine Resistenzänderung eintrat, lag zwischen 1,5 und 4 Monaten. Eine Differenzierung nach Keimarten war wegen der geringen Fallzahl der Untergruppen nicht möglich.

IV. Zusammenhang Leukocytenzahl im Urinsediment und Therapie

Trotz Therapie während eines Zeitraums von 1 - 12 Monaten lag die Leukocytenzahl im Durchschnitt zu 63 % höher als 25 pro Gesichtsfeld (Standardfehler des arithmetischen Mittels $s_{\bar{x}} = 0{,}06$). Keines der untersuchten Medikamente bzw. Kombinationen zeigte signifikante Unterschiede.

Abb. 4: Leukocytenzahl pro Gesichtsfeld im M-Urinsediment bei 400facher Vergrößerung nach erfolgter Therapie
P(E) = relative Häufigkeit der Fälle



Die Leukozytenzahl im Urinsediment veränderte sich infolge der MANDELAMINE^{R}- und CEBION^{R}-Medikation innerhalb von 1 - 12 Monaten nur in einem Viertel der Fälle (Standardfehler des arithmetischen Mittels $s_{\bar{x}} = 0{,}05$). Bei der MANDELAMINE^{R}-Therapie verringerte sich die Leukozytenzahl in 15 % der Fälle, bei CEBION^{R} in 7,5 %.

Bei der Kombination MANDELAMINE^{R} und Antibiotika bzw. Chemotherapeutika trat statistisch auffällig ($p = 0{,}01$) öfter eine Verringerung der Leukozytenzahl im Urinsediment auf als bei der Kombination CEBION^{R} und Antibiotika bzw. Chemotherapeutika.

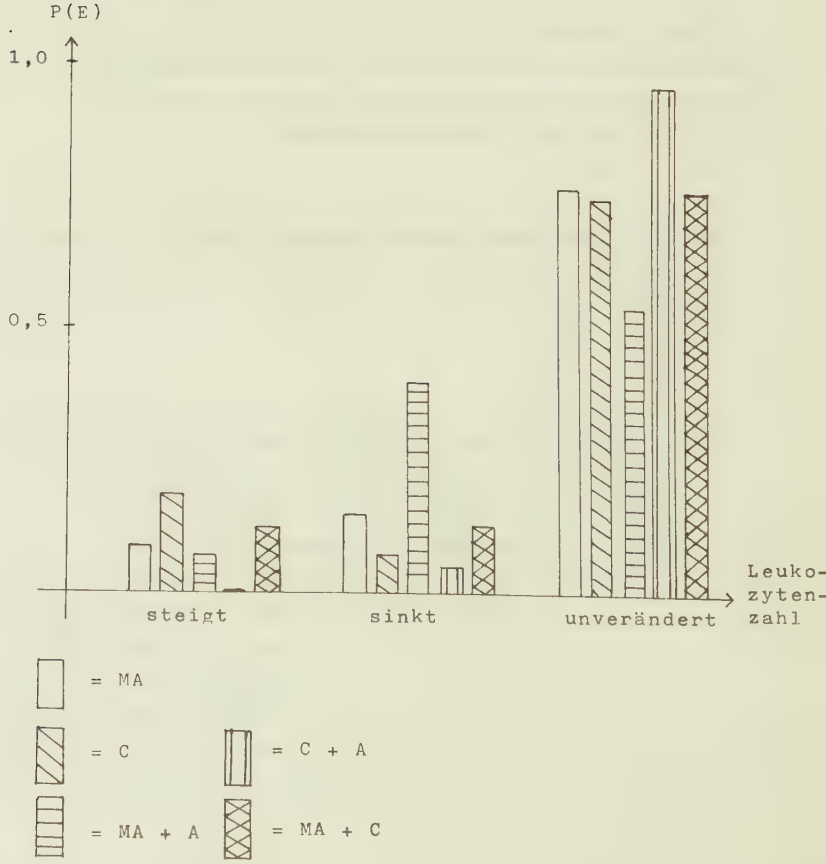
Bei der Kombination MANDELAMINE^{R} und CEBION^{R} lag die relative Häufigkeit einer Leukozytenzahlverminderung zwischen der alleiniger MANDELAMINE^{R}-Gabe und der CEBION^{R}-Gabe.

Abb. 5: Änderung der Leukozytenzahl pro Gesichtsfeld im M-Urinsediment durch die Medikation

P(E) = relative Häufigkeit der Fälle
steigt: Leukozytenzahl im Urinsediment
vergrößert sich von $\leq$ 5 auf $\leq$ 25
oder $\leq$ 5 auf > 25
oder $\leq$ 25 auf > 25

sinkt: Leukozytenzahl im Urinsediment
verringert sich von > 25 auf ≤ 25
oder > 25 auf ≤ 5
oder ≤ 25 auf ≤ 5

unverändert: Leukozytenzahl im Urinsediment
bleibt gleich, d. h. > 25, ≤ 25
oder ≤ 5



V. p_H-Wert des Urins

a) Vergleich der Urin-p_H-Werte während der Therapie

Sowohl bei der MANDELAMINE^R- als auch CEBION^R-Gabe trat statistisch auffällig ($p < 0,05$) der Urin-p_H-Wert 5 - 6 häufiger auf als p_H 7 - 8, d. h. eine Ansäuerung war zu einem hohen Prozentsatz gewährleistet. Beim Vergleich der prozentualen Verteilung des p_H-Wertes trat bei MANDELAMINE^R- und CEBION^R-Medikation kein Unterschied auf, nämlich 80 % p_H = 5 - 6, 20 % p_H = 7 - 9. Eine Abhängigkeit zwischen p_H-Wert und Medikament ist auf dem 10 % - Signifikanzniveau abzulehnen. Dies gilt ebenfalls für die Kombination MA + A bzw. C + A. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von MANDELAMINE^R und CEBION^R trat der p_H-Wert 5 - 6 nur in 63 % der Fälle auf.

Tab. 6: Prozentuale Verteilung der Urin-p_H-Werte während der Therapie

p_H-Wert Urin	5	6	7	8
MA	61 %	18 %	18 %	3 %
C	52 %	32 %	16 %	0 %
MA + A	55 %	15 %	15 %	15 %
C + A	55 %	30 %	15 %	0 %
MA + C	25 %	37,5 %	25 %	12,5 %

b) Vergleich von Urin-p_H-Wert und "bedingt gutem" Therapieergebnis (Mono- und Mischinfektionen wurden zusammen betrachtet):

Bei p_H-Wert 5 - 6 trat unter MANDELAMINE^R-Therapie ca doppelt so häufig "ein bedingt gutes" Ergebnis auf als bei der CEBION^R-Therapie. ε, definiert als der Quotient aus der Fallzahl mit "bedingt gutem" Erfolg und Mißerfolg betrug nach MANDELAMINE^R-Therapie 1,2, nach CEBION^R-Therapie 0,57. Bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika lag hier kein nennenswerter Unterschied vor. Bei p_H-Wert 7 - 9 verhielt sich der Quotient ε reziprok, d. h. die CEBION^R-Therapie (ε = 0,86) bzw. die CEBION^R und Antibiotika-Therapie (ε = 0,25) war erfolgreicher als die MANDELAMINE^R- (ε = 0,53) bzw. MANDELAMINE und Antibiotikum-Therapie (ε = 0,0).

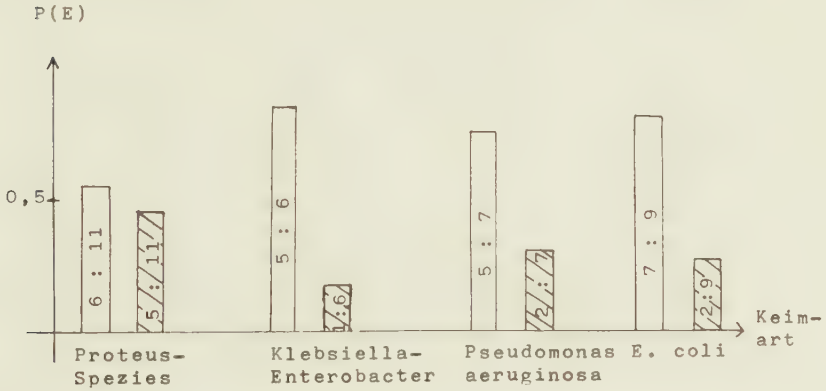
c) Zusammenhang Bakterienart - p_H-Wert des Urins - Therapie

Abb. 6 a - e: Relative Häufigkeit P(E), bei Harnwegsinfektion mit einer Keimart unter bestimmter Therapie den Urin-p_H-Wert 5 - 6 bzw. 7 - 9 zu haben

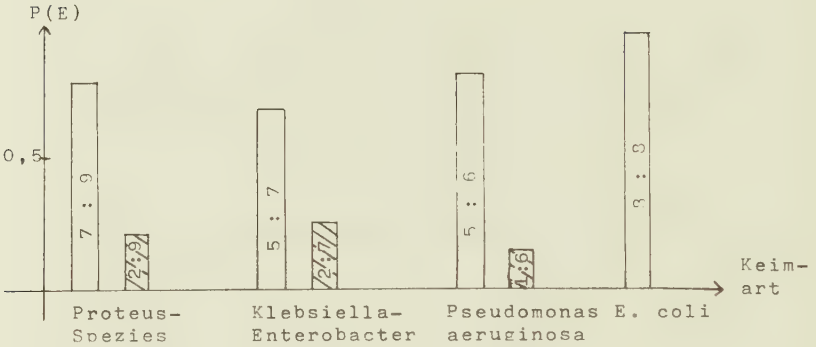
p_H-Wert des Urins 5 - 6

p_H-Wert des Urins 7 - 9

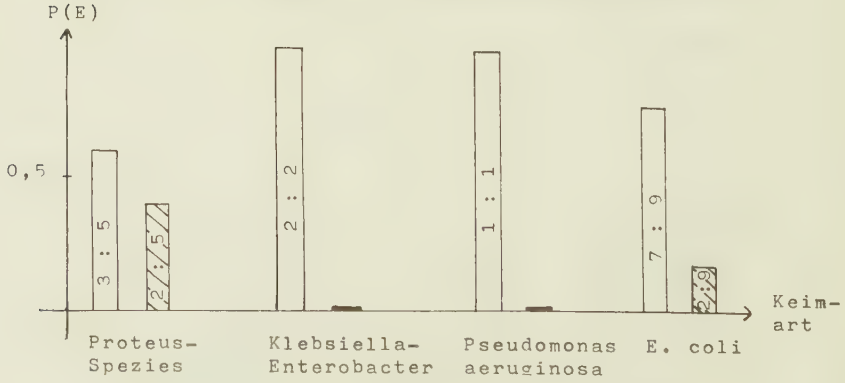
a) MANDELAMINE^R-Therapie: 3 x 1 g/die



b) CEBION^{R}-Therapie: 3 x 1 g/die



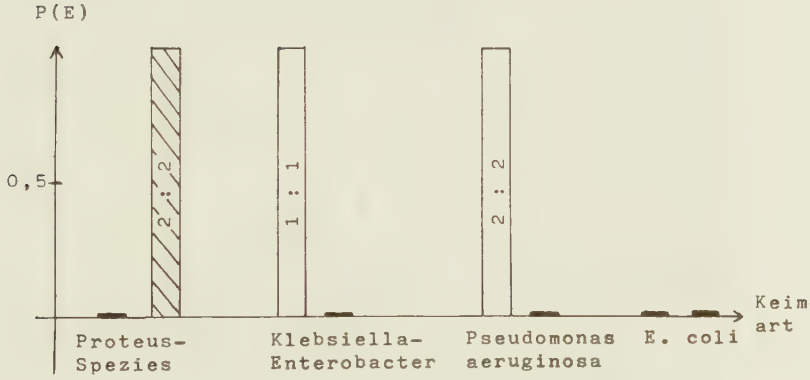
c) MA + A



d) C + A

P(E)
0,5
9 : 11
2 : 11
2 : 2
4 : 4
4 : 4
Keim-
art
Proteus-
Spezies
Klebsiella-
Enterobacter
Pseudomonas
aeruginosa
E. coli

e) MA + C


P(E)
0,5
2 : 2
1 : 1
2 : 2
Keim-
art
Proteus-
Spezies
Klebsiella-
Enterobacter
Pseudomonas
aeruginosa
E. coli

Bei den anderen noch aufgetretenen Mikroorganismen war die Zahl der Fälle zu gering, um sie in die graphische Darstellung aufzunehmen.

Auch bei Harnwegsinfektionen mit Keimen, die Urease produzieren (hier: Proteus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella) wies der überwiegende Teil einen sauren Urin-p_H-Wert (5 - 6) auf. Eine Ausnahme hiervon bildete lediglich die Proteus-Spezies in Verbindung mit MANDELAMINE^R und CEBION^R-Kombinationstherapie (vgl. Abb. 6).

VI. Zusammenhang zwischen der Art der urologischen Erkrankung der Patienten und der Wirksamkeit der Therapie (Tab. 7 a - b)

Tab. 7 a: Quotient aus der Zahl der Fälle mit "gutem" und "ungenügendem" Therapieergebnis, bezogen auf die Erkrankung des Patienten

Chron. Harninfekt +	MA	C	MA + A	C + A
Erkrankung der unteren Harnwege	4/3	1/2	1/5	1/2
Erkrankung der oberen Harnwege	2/3	1/7	0/4	3/10
Erkrankung beider Abschnitte	0/1	0/2	1/0	1/0

Die relative Häufigkeit P(E), einen Therapieerfolg zu erzielen, nahm mit der Schwere des Krankheitsbildes, d. h. untere - obere Harnwege - beide Abschnitte, ab. Im einzelnen betrug P(E) bei MANDELAMINE^{R} 0,57, 0,4, 0,0, bei CEBION^{R} 0,33, 0,13, 0,0. Bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika war der Wert P(E) bei MANDELAMINE^{R} 0,17, 0,0, 1,0, bei CEBION^{R} 0,33, 0,23, 1,0.

Tab. 7 b: Quotient aus der Fallzahl mit "gutem + bedingt gutem" Ergebnis und "ungenügendem" Ergebnis

Chron. Harninfekt +	MA	C	MA + A	C + A	MA + C
Erkrankung der unteren Harnwege	$\frac{13}{3}$	$\frac{4}{2}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{3}{2}$	$\frac{0}{2}$
Erkrankung der oberen Harnwege	$\frac{10}{3}$	$\frac{7}{7}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{7}{10}$	$\frac{1}{2}$
Erkrankung beider Abschnitte	$\frac{2}{1}$	$\frac{0}{2}$	$\frac{1}{0}$	$\frac{3}{0}$	$\frac{1}{0}$

Auch hier nahm die Erfolgsquote mit der Schwere des Krankheitsbildes ab. Sie war bei MANDELAMINE^{R} P(E) = 0,81, 0,77, 0,66, bei CEBION^{R} 0,66, 0,5, 0,0. Bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika

lagen die P(E)-Werte der Kombination mit CEBION^{R} höher als die der mit MANDELAMINE ^{R} (vgl. Tab. 7 b).

VII. Zusammenhang zwischen Miktionsfrequenz bzw. -änderung und Medikation

Definition: Normale Miktionsfrequenz: 4 - 5 x tags
0 - 1 x nachts

Während der Therapie kam es in keinem Fall zu einer Miktionsfrequenzerhöhung. Bei MANDELAMINE^{R}- bzw. CEBION^{R}-Gabe blieb sie zu 69 - 78 % normal, zu 16 - 19 % erhöht. Eine Verminderung der Miktionsfrequenz trat bei beiden Medikamenten sehr selten auf (MANDELAMINE^{R} P(E) = 0,12, CEBION^{R} P(E) = 0,06), jedoch bei MANDELAMINE^{R} doppelt so häufig wie bei CEBION^{R}. Bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika dagegen wurde im Bezug auf die Miktionsfrequenzänderung kein Erfolg erzielt.

VIII. Zusammenhang zwischen Medikation und subjektiven Beschwerden

Einteilung der subjektiven Beschwerden:

A) Appetitlosigkeit
Diarrhoe
Brennen und Ziehen in der Nierengegend
Blasenkrämpfe
⟹ Absetzen des Medikaments

B) Sodbrennen
Brennen beim Wasserlassen
Hautjucken
⟹ Erfordert nicht das Absetzen des Medikaments

C) Keine subjektiven Beschwerden

D) Schlechtes Allgemeinbefinden wird besser oder aufgehoben
⇒ Weiterbehandlung mit diesem Medikament günstig

Tab. 8: Medikation - subjektive Beschwerden

	MA	C	MA + A	C + A	MA + C
Gesamtzahl d. behandelten Fälle	35	27	15	22	8
A	3	1	1	-	-
B	7	2	1	2	-
C	22	24	13	20	8
D	3	-	-	-	-
Verhältnis d. Fälle mit subj. Beschwerden u. Gesamtzahl d. Fälle	0,29	0,11	0,13	0,09	0

Nebenwirkungen traten bei alleiniger CEBION^{R}-Therapie signifikant seltener ($p < 0,001$) auf als bei MANDELAMINE^{R}. In Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika ergaben sich keine signifikanten Unterschiede mehr.

Nur bei der MANDELAMINE^{R}-Therapie traten Fälle auf ($P(E) = 0,09$), die schon vor der Medikation vorhandene subjektive Beschwerden (Ziehen in der Nierengegend, schlechtes Allgemeinbefinden) besserten bzw. zum Verschwinden brachten.

E) Diskussion

Der Vergleich der Ergebnisse unserer Untersuchungen mit den in der Literatur vorhandenen Daten ist nur bedingt möglich:

Die bakteriologischen Ergebnisse sind nur für einen bestimmten Zeitraum und definierten Bereich vergleichbar (6).

Die Voraussetzungen und Parameter stimmen z. T. nicht überein oder sind unklar angegeben.

In vitro-Testergebnisse sind nicht auf klinische Ergebnisse voll übertragbar, obwohl NAUMANN (46) der These, das Sensibilitätsurteil sei ein reiner Laboratoriumswert, widerspricht.

Die Gefahr der Infektion des Urins ist bei jeder Form der Urinabnahme bzw. -gewinnung gegeben (20).

Keimfreiheit des Urins bei Patienten mit chronischer Harnwegsinfektion bei mindestens zwei Urinkontrollen im Abstand von einem Monat trat in der vorliegenden Untersuchung bei der Medikation mit MANDELAMINE^{R} (= MA) im Verhältnis 1 : 6 auf, das bedeutet in ca 17 % der Fälle. Bei der CEBION^{R}-Therapie lag das Verhältnis ähnlich, nämlich 1 : 9 bzw. 11 %.

ULLMAN (62) und HOLLOWAY (29) dagegen geben einen höheren Grad an Effektivität von MANDELAMINE^{R} gegenüber den gewöhnlich in der Urologie vorkommenden Keimen an. Die Eleminierungsquote lag bei Patienten mit persistierender Harnwegsinfektion bei 33 %. In einer Studie von KASS (64) wird von zwei Fällen mit chronischer Harnwegsinfektion berichtet, bei denen sämtliche gebräuchlichen Antibiotika bzw. Chemotherapeutika ohne Wirkung blieben. Mit Hilfe von MANDELAMINE^{R} und METHIONIN für den Urin wurde Keimfreiheit innerhalb 1 bzw. 7 Monaten erzielt. Nach Absetzen von MANDELAMINE^{R} und Beobachtung über mehr als ein Jahr blieben die Patienten rezidivfrei.

Die Therapiezeit bis zur Keimfreiheit des Urins über mindestens zwei Urinkontrollen im Abstand von einem Monat, lag in der eigenen Untersuchung mit MANDELAMINE^{R} durchschnittlich bei $\bar{x}$ = 3,3 Monaten, bei CEBION^{R} dagegen doppelt so hoch ($\bar{x}$ = 6,25 Monate).

Das Ergebnis "gut" war bei Kombination mit Antibiotika unabhängig davon, ob gleichzeitig MANDELAMINE^{R} (= MA + A) oder CEBION^{R} (= C + A) gegeben wurde. Dies spricht für die Wirksamkeit des Antibiotikums.

Auch war das Verhalten der einzelnen Keimspezies bezüglich der Medikation nicht unterschiedlich. Es wird jedoch berichtet (32), daß bei Harnwegsinfektionen mit Keimen, die Harnstoff spalten, wie z. B. Proteus, die MANDELAMINE^{R}-Therapie problematisch, ja meist erfolglos sei. KASS fordert hier die vorherige

Sterilisation des Urins mittels Antibiotika oder Chemotherapeutika. FREEMAN und HOLLOWAY (14, 29) dehnen diese Forderung auf alle chronischen Harnwegsinfektionen aus. SENECA und Mitarb. dagegen berichten (56) über eine in vitro-Untersuchung: Gesunde Patienten erhielten MANDELAMINE 1 g. Nach 8 Stunden wurde eine Urinprobe genommen und ihre bakterizide bzw. bakteriostatische Wirkung mit Proteus und E. coli getestet. Dabei war die Erfolgsquote, d. h. völlige Abtötung des Keimes, bei Proteus 3 : 8 bzw. 38 %, bei E. coli 0 : 8 bzw. 0 %. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in den eigenen Untersuchungen bezüglich der Monoinfektionen mit "bedingt gutem" Ergebnis. "Bedingt gutes" Ergebnis wurde als Elimination des Keims der chronischen Harnwegsinfektion über mindestens zwei Urinkontrollen im Abstand von einem Monat definiert, ohne jedoch Keimfreiheit des Urins zu erzielen; d. h. es findet ein Erregerwechsel statt.

Bei der Differenzierung nach den wichtigsten Keimarten der urologischen Praxis war keine Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Ureaseproduktion nachzuweisen. Während hier bei den Enterokokken die relative Erfolgsaussicht P(E) = 1,0 ist, liegt sie bei E. coli bei P(E) = 0,1. Die ureaseproduzierenden Bakterien (58) liegen im Ergebnis genau dazwischen, nämlich Klebsiella-Enterobacter P(E) = 0,7, Pseudomonas aeruginosa 0,4 und Proteus-Spezies 0,3.

Im Vergleich zur CEBION^{R}-Therapie schneidet die MANDELAMINE^{R}-Therapie bei der Untersuchung über chronische Harnwegsinfektionen mit einem Keim und "bedingt gutem" Therapieergebnis bei allen Bakterien mit Ausnahme von E. coli (hier P(E) = 0,1 bei MA, 0,6 bei C) günstiger ab. Die Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika zeigte auch hier keine wesentlichen Abweichungen von der gleichzeitigen MANDELAMINE^{R}- oder CEBION^{R}-Gabe ($0,2 \leq P(E) \leq 0,4$). Ohne die Aufschlüsselung nach Keimarten liegt die relative Häufigkeit bei MANDELAMINE^{R}-Therapie P(E) = 0,44 gegenüber C P(E) = 0,33, bei der Kombination mit anderen Chemotherapeutika niedriger und reziprok, nämlich MA + A P(E) = 0,18 und C + A P(E) = 0,26.

Die geringere Wirksamkeit der Kombinationstherapie von MANDELAMINE^{R} bzw. CEBION^{R} mit Antibiotika oder Chemotherapeutika (AMPICILLIN, CARBENICILLIN, CEPHALOSPORINE, GENTAMYCIN, NALIDIXINSÄURE, NITROFURANTOIN, SULFAMID-CHINOLIN, SULFAMETHOXAZOL-TRIMETHOPRIM, TETRACYCLIN) in dieser Arbeit liegt wohl darin begründet, daß fast alle verwendeten Mittel (Ausnahme: Sulfonamide und Nitrofurantoin) bei saurem p_H-Wert des Urins weniger aktiv oder vollständig inaktiv bzw. in inaktive Metaboliten umgebaut werden (4, 44). Hinzu kommt bei MANDELAMINE^{R}, daß die Nierenexkretion durch MANDELSÄURE bei gleichzeitiger Gabe von SULFONAMIDEN behindert wird und Hexamethylentetramin mit SULFONAMIDEN SCHIFF'sche Basen bildet, die zur Auskristallisation und

Konkrementbildung in den Harnwegen führen (4, 66). Dies dürfte auch die Erklärung dafür sein, daß die Kombinationstherapie bei CEBION^{R} günstigere Ergebnisse zeigte als bei MANDELAMINE^{R}.

Ähnlich lagen die Ergebnisse beim Vergleich der "bedingt guten" Ergebnisse von Mischinfektionen, wenn auch die Quote absolut gesehen höher lag als bei den Monoinfektionen (MA : P(E) = 0,81 gegenüber 0,44, C : 0,71 gegenüber 0,33). Dies ist auch zu erwarten, da die Wahrscheinlichkeit bei zwei und mehr Keimen 1 bzw. mehrere zu eliminieren, entsprechend größer ist. Auch hier verhielt sich die relative Häufigkeit bei der Kombinationsbehandlung mit Antibiotika oder Chemotherapie reziprok, nämlich mit MANDELAMINE^{R} P(E) = 0,5, mit CEBION^{R} P(E) = o,82.

Die Differenzierung der Mischinfektionen nach Keimarten erschien in dieser Studie nicht sinnvoll, da so viele Untergruppen entstanden wären, die wiederum keine klare Aussage über eine gegenseitige Beeinflussung zuließen. Trotzdem darf die Möglichkeit eines Synergismus oder Antagonismus der Keime untereinander und in Zusammenhang mit Medikamenten im Harntrakt nicht unerwähnt bleiben. HASCHEK (20) berichtet z. B., daß nahezu gesetzmäßig nach längerer Therapie einer Harnwegsinfektion ein Erregerwechsel oder eine Superinfektion auftritt.

Der Vergleich der Therapiezeiträume (Mono- und Mischinfektionen zusammengenommen), die von den

Medikamenten für ein "bedingt gutes" Therapieergebnis erforderlich waren, ergab, daß im 1. Trimenon MANDELAMINE^{R} statistisch auffällig ($p = 0,025$) wirksamer als CEBION^{R} war. In den zweiten drei Monaten nahm der Erfolg mit beiden Medikamenten ab, d. h. $0,13 \leq P(E) \leq 0,26$, im 3. Trimenon ist der Rückgang gegenüber dem zweiten relativ gering ($0,08 \leq P(E) \leq 0,22$), während zwischen 10 und 12 Monaten die Therapie keinen weiteren Erfolg brachte. Dies bedeutet, daß mit zunehmender Länge des Einnahmeintervalls die relative Häufigkeit, noch einen Therapieerfolg zu erzielen, sinkt. Genauso sieht das Ergebnis bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika aus, wenn auch hier, wie schon bei allen anderen Untersuchungen, die Erfolgsquote bei CEBION^{R} und Antibiotikum höher (das 4fache) liegt als bei MANDELAMINE^{R} und Antibiotikum. Bemerkenswert ist, daß die Kombination CEBION^{R} und Antibiotikum innerhalb von drei Monaten zur gleichen Erfolgsrate führte wie die ausschließliche Ansäuerung mit CEBION^{R} in 9 Monaten.

Die Untersuchung über das Verhalten der antibiotischen Empfindlichkeit der Keime im Urin bei der Gabe von MANDELAMINE^{R}, CEBION^{R} bzw. der Kombination dieser Medikamente mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika ergab: Bei Monoinfektionen der Harnwege führt die MANDELAMINE^{R}-Therapie häufiger ($p = 0,1$) zu einer positiven Resistenzänderung als die CEBION^{R}-Medikation.

Bemerkenswerterweise zeigte sich dieses Verhalten auch bei der Kombination mit Antibiotika oder Chemotherapeutika. Unter positiver Resistenzveränderung versteht man hier, daß ein auf ein bestimmtes Antibiotikum oder Chemotherapeutikum resistentes Bakterium in vitro wieder empfindlich reagiert.

LEBEK (39) meint, daß durch das Absetzen von Antibiotika die Resistenzdeterminanten auf den R-Faktoren der Keime wieder verlorengehen können. Wäre dies hier die einzige Ursache, müßte die relative Häufigkeit einer Keimresistenzänderung bei beiden Medikamenten und Kombinationen gleich sein. Da dies aber offensichtlich nicht der Fall ist, müssen MANDELAMINE^{R} und CEBION^{R} bzw. deren Kombination mit Antibiotika resp. Chemotherapeutika eine unterschiedliche Wirkung haben. HASCHEK (20, 22) vermutet, daß es durch eine Dauermedikation zu einer Virulenzabschwächung der Keime kommt. Dies konnte aber tierexperimentell nicht bewiesen werden. Jedoch wurden biologische und morphologische Veränderungen der Bakterien durch Langzeittherapie mit Chemotherapeutika oder Antibiotika nachgewiesen, die theoretisch als Adaptationsformen, Lebenszyklen oder Mutationen bzw. Selektionen erklärt werden. Nach einiger Zeit erweist sich dann der resistent gewordene Bakterienstamm nicht selten gegenüber dem ursprünglich angewendeten Medikament wieder empfindlich.

Dieser Heteromorphismus wäre theoretisch auch auf die MANDELAMINE^{R}-Therapie übertragbar. Unklar ist nur, inwieweit in vitro-Untersuchungen bei Antibiotika bzw. Chemotherapeutika auf die tatsächlichen Gegebenheiten in vivo übertragbar sind. Sowohl HASCHEK (20, 22) wie auch DIMMLING (11) weisen auf Diskrepanzen hin. Dies muß bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse dieser Arbeit im Hinblick auf Resistenzänderungen der Keime berücksichtigt werden.

Der Zusammenhang zwischen Therapieart und -zeit zeigt, daß positive Veränderungen des Antibiogramms im Zeitraum von 1 - 12 Monaten beobachtet wurden. Daher erscheint es durchaus sinnvoll, bis zu einem Jahr mit MANDELAMINE^{R} zu therapieren, weil auch dann noch ein Erfolg im Sinne einer Resistenzänderung möglich ist. Diese Aussage steht nicht im Widerspruch zum vorher Gesagten, da es sich hier um Untersuchungen der Resistenzänderung von Keimen handelt. Nach ALKEN (1) müssen chronische Infektionen mit chronischer Behandlung angegangen werden. Oft handelt es sich um eine Suppressionsbehandlung (48), die durch Reaktivierung der eigenen Abwehrkräfte zum Erfolg führen kann.

Vom Urinsediment der Patienten wurde als Parameter für das Vorliegen einer Entzündung die Leukozytenzahl pro Gesichtsfeld bei 400facher Vergrößerung untersucht. Die Leukozytenzahlen pro Gesichtsfeld lagen trotz Therapie über 1 - 12 Monate ungefähr bei 60 % der Patienten höher als 25 L/GF (Standard-

abweichung s = 0,14), unabhängig vom Medikament bzw. der Medikamentenkombination. Bei der Untersuchung über die Leukozytenzahlveränderung während der Therapiezeit von 1 - 12 Monaten ergaben sich bei MANDELAMINE^{R} und CEBION^{R} in ca 25 % (Standardabweichung s = 0,07) Veränderungen. Die Leukozytenzahl verringerte sich bei MANDELAMINE^{R} in 15 % der Fälle, bei CEBION^{R} in 7,5 %. Bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika ergab sich mit MANDELAMINE^{R} statistisch auffällig ($p = 0,01$) häufiger eine Leukozytenzahlverringerung.

Die Untersuchung des Urin-p_H-Wertes ergab, daß sowohl bei der CEBION^{R}- wie MANDELAMINE^{R}-Therapie $p_H = 5 - 6$ statistisch auffällig ($p < 0,05$) öfter auftrat als $p_H = 7 - 9$; d. h. eine Urinansäuerung ist zu einem hohen Prozentsatz gewährleistet, was auch DUCA und SCUDI (66) schon berichten. Diese Tatsache ist für die Wirksamkeit von MANDELAMINE^{R} nach KAISER (30), MILLER (42), WILDE (66) von entscheidender Bedeutung. Der p_H-Wert des Urins muß nach ihrer Meinung zwischen 5,85 und 6,2 liegen. MUSHER und GRIFFITH (45) glauben, bei den gebräuchlichen Dosen sei eine Freisetzung von FORMALDEHYD aus METHENAMIN in ausreichendem Maße schon bei $p_H = 5,85$ nicht mehr gewährleistet. Dabei muß aber berücksichtigt werden, daß nach Untersuchungen von SENECA (56) der aus der Verbindung freigesetzte FORMALDEHYD in vitro in geringerer Konzentration genauso wirksam war wie höhere Konzentrationen reinen FORMALDEHYDS. Auch GANDELMAN (15) fand kei-

nen linearen Zusammenhang zwischen antibakterieller Aktivität von MANDELAMINE^R in vitro und aus METHENAMIN freigesetztem FORMALDEHYD. Es wäre daher möglich, daß eine Verbindung entsteht bzw. entstehen kann, die zusätzlich antibakteriell wirksam ist (56). Die eigenen Untersuchungen über eine MANDELAMINE^R-Therapie mit "bedingt gutem" Ergebnis zeigten ebenfalls deutlich eine Abhängigkeit vom p_H-Wert des Urins. Die Therapieerfolge im Verhältnis zu den Mißerfolgen sind bei p_H = 5 - 6 doppelt so viele wie bei p_H = 7 - 9. Bei der CEBION^R-Therapie lag die Erfolgsquote niedriger und verhielt sich reziprok, nämlich bei p_H = 7 - 9 um ca die Hälfte mehr als bei p_H = 5 - 6. Die Kombinationstherapie lieferte erwartungsgemäß keine nennenswerten Unterschiede im Bezug auf das Medikament MANDELAMINE^R oder CEBION^R; jedoch lag überraschenderweise die Erfolgsquote bei saurem Urin-p_H höher. Dies ist wohl damit zu begründen, daß hier MANDELAMINE^R bzw. CEBION^R für die eigentliche antibakterielle Aktivität verantwortlich war.

Läßt sich der p_H-Wert auf Dauer nicht bei 5,5 halten, so empfiehlt FREEMAN (14) METHIONIN, einen Methyldonator, zur Ansäuerung zu geben und damit eine Effektivität von MANDELAMINE^R zu gewährleisten. SENECA (56) berichtet über ein dem MANDELAMINE^R ähnliches Präparat, nämlich METHENAMINSULFOSALICYLAT. Es setzt ebenfalls FORMALDEHYD frei. Jedoch wird die antibakterielle Aktivität in vitro im Bereich $5{,}41 \leq p_H \leq 7{,}49$ voll entwickelt. Es erscheint da-

her für all jene Fälle geeignet, bei denen der p_H-Wert des Urins absolut nicht auf Werte $p_H \leq 6$ gesenkt werden kann.

Handelt es sich um einen ureaseproduzierenden Keim, so empfehlen alle Autoren (14, 32, 45, 66) wegen des meist alkalischen Urins zuerst Keimfreimachen des Urins und anschließend Langzeitprophylaxe mit MANDELAMINE^R. In den eigenen Untersuchungen konnte während der Therapie mit MANDELAMINE^R bzw. CEBION^R kein signifikanter p_H-Wertunterschied des Urins von Harnwegsinfektionen mit ureaseproduzierenden Keimen gegenüber den nicht ureaseproduzierenden festgestellt werden.

Da in der Literatur (20, 21, 45, 47, 48) häufig darauf hingewiesen wird, daß bei der Therapiewahl die Diagnose der Harnwegserkrankung von wesentlicher Bedeutung sei, wurde der Erfolg der Therapie auch in Zusammenhang zur Diagnose gestellt. Die urologischen Diagnosen wurden grob unterteilt in entzündliche Erkrankungen der unteren, oberen Harnwege bzw. beider Abschnitte. Dabei ließ sich erkennen, daß die Erfolgsquote bei MANDELAMINE^R generell etwas höher lag als bei CEBION^R. Sie nahm bei beiden Medikamenten mit Zunahme der Schwere des Krankheitsbildes ab (P(E) bei MA: 0,57, 0,4, 0,0 und P(E) bei C: 0,33, 0,13, 0,0). Bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika ließ sich im Gegensatz zur ausschließlichen MANDELAMINE^R- oder CEBION^R-Gabe einmal sowohl mit MANDELAMINE^R als auch mit

CEBION^{R} bei Erkrankung beider Abschnitte des Harnwegsystems ein Erfolg erzielen. Die gleiche Tendenz zeigte sich bei der Medikationsuntersuchung bezüglich eines "bedingt guten" Ergebnisses.

Diese Ergebnisse decken sich voll mit den Ausführungen von NAUMANN und HUBMANN (47). Sie sehen z. B. bei einer Pyelonephritistherapie die freie Plasmakonzentration als entscheidend für einen Erfolg an, denn: Die Rückdiffusion aus dem Nierenbecken bzw. den ableitenden Harnwegen ist in stärkerem Maße nur bei wenigen Antibiotika bzw. Chemotherapeutika möglich (abhängig von der Lipoidlöslichkeit, dem Dissoziationsgrad des Moleküls in Abhängigkeit vom p_H). Es kommt zu keiner diffusen Verteilung des Chemotherapeutikums über das gesamte Nierenmark, insbesondere nicht in Konzentrationen, die dem Nierenbeckenurin entsprechen. Innerhalb pyelonephritischer Herde haben die noch erhaltenen Nephren nach DOMADIAN einen weitgehenden Funktionsausfall. Auch ALKEN (1) fordert bei Infektionen der parenchymatösen Organe hohe Gewebsspiegel des Medikaments, bei Infektionen der Hohlorgane des Harntraktes hohe Urinspiegel. Weiter weist NAUMANN und MATZ (48) darauf hin, daß nicht die Bakteriologie die Chronizität des Infektes bestimmt, sondern die insuffiziente lokale, zelluläre und allgemein humorale Abwehrlage und Abflußhindernisse des Makroorganismus. Dies bedeutet, daß der chronische Infekt nicht in erster Linie erreger-, sondern wirtsspezifisch ist.

STAMEY (45, 59) lehnt die Behandlung von Infektionen der oberen Harnwege mit MANDELAMINE^{R} ab.

Es würde zu lange dauern, nämlich ca 3 Stunden, bis FORMALDEHYD in antibakteriell wirksamen Dosen freigesetzt ist.

Es erscheint daher bei Infektionen der oberen bzw. oberen und unteren Harnwege folgendes Vorgehen notwendig: Zuerst muß mit Chemotherapeutika oder Antibiotika, die hohe Plasmaspiegel erreichen, Keimfreiheit erzielt werden. Gegebenenfalls müssen anatomische bzw. funktionelle Abflußhindernisse im Harntrakt beseitigt werden. Anschließend ist eine Infektionsprophylaxe mit MANDELAMINE^{R} durchzuführen.

Die Miktionsfrequenz der Patienten ist objektiv schwer zu beurteilen, da sie von verschiedenen unkontrollierbaren Faktoren (subjektive Angaben des Patienten, Flüssigkeitsaufnahme) abhängt. Durch die Therapie kam es in keinem Fall zu einer Miktionsfrequenzerhöhung, aber auch nur selten (in 6 - 12 % der Fälle) zu einer Erniedrigung. Sie trat jedoch bei MANDELAMINE^{R} doppelt so häufig (P(E) = 0,12) wie bei CEBION^{R} (P(E) = 0,06) auf. Bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika trat in keinem Falle eine Miktionsfrequenzerniedrigung auf.

Subjektiv erfaßte positive oder negative Wirkungen während der Behandlung wurden in vier Gruppen unter-

teilt. Dies waren: Nebenwirkungen, die das Absetzen des Medikaments erforderten, die dies nicht erforderlich machten, Patienten ohne subjektive Beschwerden und die mit Besserung ihrer Beschwerden. Dabei waren die negativen Begleiterscheinungen der Therapie mit CEBION^{R} statistisch signifikant seltener ($p < 0{,}001$) als mit MANDELAMINE^{R}. Jedoch besserten sich bzw. verschwanden subjektive Beschwerden nur unter der MANDELAMINE^{R}-Therapie. Bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika ließen sich keine signifikanten Unterschiede mehr erkennen.

Um den richtigen Stellenwert der Nebenwirkungen zu erhalten, muß jedoch die Unwägbarkeit der subjektiven Aussagen der Patienten berücksichtigt werden. In der Literatur werden diese Nebenwirkungen ebenfalls beschrieben. Es handelt sich um vorherrschenden Geschmack (7), Nausea und Vomitus (3, 62), Magenunverträglichkeit (42), intestinale Störungen (30, 62), Allergie (30, 62, 64), Irritation der Harnwege (62, 64).

Ca 8 % der Fälle mit MANDELAMINE^{R}-Therapie (CEBION^{R}-Therapie 4 % der Fälle) forderten wegen dieser Nebenwirkungen das Absetzen des Medikaments, während ULLMAN (62) in seiner Studie nur in ca 4,5 % der Fälle die MANDELAMINE^{R}-Therapie abbrechen mußte.

F) Zusammenfassung

1. An der Urologischen Poliklinik der Universität München wurde an 53 Patienten, die chronische Harnwegsinfektionen mit meist vollständiger Resistenz der Keime gegenüber Antibiotika bzw. Chemotherapeutika aufwiesen, die Wirksamkeit von MANDELAMINE^{R}, einem konventionellen Harnantiseptikum und der Kombination MANDELAMINE^{R} und Antibiotika bzw. Chemotherapeutika in einer prospektiven, randomisierten Studie untersucht. Die Kontrollgruppe bildeten Patienten, die mit CEBION^{R} bzw. CEBION^{R} und Antibiotika resp. Chemotherapeutika behandelt wurden.

2. Parameter der Untersuchung waren: Keimzahl/ml M-Urin bei Männern,/K-Urin bei Frauen, Antibiogramm, Keimart, Sediment des Urins, p_H-Wert des Urins, Art der urologischen Erkrankung, Miktionsfrequenz, subjektive Beschwerden

3. Keimfreiheit des Urins, d. h. Keimzahl $< 10^3$/ml Urin über 2 Urinkontrollen im Abstand von einem Monat, trat bei Monoinfektionen und MANDELAMINE^{R}-Therapie in 17 % der Fälle auf, bei CEBION^{R}-Gabe in 11 %. Die Kombinationsbehandlung MANDELAMINE^{R} und Antibiotika bzw. CEBION^{R} und Antibiotika brachte keine auffälligen unterschiedlichen Therapieergebnisse. Auch ergab sich kein Zusam-

menhang zwischen einer bestimmten Keimart der chronischen Harnwegsinfektion und der Wirksamkeit der Therapie.

Die durchschnittliche Therapiezeit bis zum Erfolg der Behandlung war bei CEBION^{R} 6,25 Monate, bei MANDELAMINE^{R} 3,3 Monate.

4. Das Therapieergebnis "bedingt gut" trat bei MANDELAMINE^{R}-Gabe in 44 % der Fälle mit Monoinfektion des Harns, bei CEBION^{R}-Gabe in 33 % auf. Bei Kombination mit Antibiotika oder Chemotherapeutika lag die Erfolgsquote niedriger und reziprok. Die Aufschlüsselung nach Erregerarten ergab, daß die MANDELAMINE^{R}-Therapie bei allen Bakterienarten außer E. coli wirksamer war als die CEBION^{R}-Gabe. Eine Abhängigkeit des Therapieerfolges von einer eventuellen Ureaseproduktion konnte nicht festgestellt werden. Bei Mischinfektionen lag die Erfolgsquote für ein "bedingt gutes" Therapieergebnis höher (MANDELAMINE^{R} = 81 %, CEBION^{R} = 71 %).

MANDELAMINE^{R} führte statistisch auffällig ($p = 0{,}025$) früher zum Erfolg als CEBION^{R}. Im 1. Trimenon der Therapie war die Erfolgsquote am größten. Sie fiel dann vor allem bei MANDELAMINE^{R}, aber auch bei CEBION^{R} rapide ab. Nach 9 Monaten war kein "bedingt gutes" Therapieergebnis mehr zu verzeichnen.

5. Positive Resistenzänderungen, d. h. ein resistenter Keim reagiert nach Therapie wieder in vitro empfindlich, traten bei MANDELAMINE^{R} häufiger auf als bei CEBION^{R} (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,1$). Dagegen war bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika das Ergebnis mit CEBION^{R} statistisch ($p < 0,025$) besser als mit MANDELAMINE^{R}.

   Positive Resistenzänderungen können bei der MANDELAMINE^{R} und CEBION^{R}-Therapie noch nach 12 Monaten auftreten. Die Aufschlüsselung nach den einzelnen Antibiotika bzw. Chemotherapeutika ergab, daß die jeweilige Fallzahl mit positiver Resistenzänderung bei CEBION^{R} immer niedriger oder gleich der von MANDELAMINE^{R} war.

6. Trotz Therapie mit MANDELAMINE^{R}, CEBION^{R}, MANDELAMINE^{R} + Antibiotikum, CEBION^{R} + Antibiotikum innerhalb 1 - 12 Monaten blieb zu über 60 % die Leukozytenzahl/Gesichtsfeld bei 400facher Vergrößerung größer als 25. Eine Verringerung der Leukozytenzahl trat unter MANDELAMINE^{R}-Behandlung in 15 %, unter CEBION^{R}-Behandlung in 7,5 % der Fälle ein. Bei der Kombination MANDELAMINE^{R} + Antibiotikum war diese Verringerung gegenüber CEBION^{R} + Antibiotikum statistisch signifikant ($p = 0,001$).

7. Der p_H-Wert des Urins lag in ca 80 % der Fälle, unabhängig vom Therapiemodus, bei 5 - 6, in 20 % bei 7 - 9. Selbst bei ureaseproduzierenden Keimen

wies der überwiegende Teil der Urinkontrollen (60 - 72 %) während der Behandlung einen sauren p_H-Wert auf. Es bestand keine Abhängigkeit zwischen p_H-Wert und Medikament. Aber es bestand eine deutliche Abhängigkeit zwischen p_H-Wert, MANDELAMINE^R und dem Verhältnis Erfolg - Mißerfolg der Behandlung. Dieses Verhältnis war bei p_H 5 - 6 doppelt so groß wie bei 7 - 9. Bei CEBION^R lag die Erfolgsquote niedriger und reziprok.

8. Mit Zunahme der Schwere des urologischen Krankheitsbildes nahm der Therapieerfolg sowohl bei MANDELAMINE^R- wie CEBION^R-Medikation ab. Die Erfolgsquote lag hier bei der MANDELAMINE^R-Therapie absolut gesehen höher als bei der CEBION^R-Therapie und verhielt sich bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika reziprok. Bei Entzündungen im Bereich der oberen und unteren Harnwege war kein Therapieerfolg mehr zu verzeichnen.

9. Die Miktionsfrequenz der Patienten verringerte sich nur in wenigen Fällen, jedoch bei MANDELAMINE^R doppelt so häufig (P(E) = 0,12) als bei CEBION^R (P(E) = 0,06). Ein Miktionsfrequenzerhöhung war in keinem einzigen Fall zu verzeichnen. Bei der Kombination mit Antibiotika bzw. Chemotherapeutika zeigte sich keine Miktionsfrequenzveränderung während der Therapie.

10. Subjektive Beschwerden waren selten, vor allem solche, die mit dem Absetzen des Medikaments verbunden waren (MA : P(E) = 0,09; C : P(E) = 0,004). Unter der CEBION^{R}-Therapie traten Nebenwirkungen signifikant weniger ($p < 0,001$) auf als bei der MANDELAMINE^{R}-Therapie.

G) Literaturverzeichnis

1. ALKEN, C. E.:
Die unspezifischen Entzündungen in der Urologie
Urologe 1, 2 (1962)

2. ALKEN, C. E., STAEHLER W.:
Klinische Urologie
Thieme, Stuttgart (1973)

3. BARE, W. W.:
The Office Management of Cystitis in the Adult Female
Med. Times 90, 262 (1962)

4. BARTMANN, K.:
Antimikrobielle Therapie
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1974)

5. BAUER, A. W., KIRBY W. M. et al.:
Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method
Am. J. Clin. Path. 45, 493 (1966)

6. BAUERNFEIND, A., HAUPT S.:
Erregerspektrum bei Bakteriurien männlicher und weiblicher Patienten
Urologe 11, 90 (1972)

7. BOHENSKY, F. B.:
Supression of Bacteriuria by Methenamine Mandelate in Aged Hospital Patients with Chronic Disease
J. Am. Geriat. Soc. 17, 394 (1969)

8. CARROLL, G., ALLEN H. N.:
Die Behandlung von Harninfektionen mit Mandelamine
J. Urol. 55, 674 (1946)

9. CAVALLI-SFORZA, L:
Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik
Fischer, Stuttgart (1974)

10. CHRAPOWICKI, T. et al.:
Die Behandlung von akuten und chronischen Harnwegsinfekten bei Kindern mit einem Harnweg-Chemotherapeutikum
Z. Allgemeinmed. 51, 1215 (1975)

11. DIMMLING, Th.:
Neue Gesichtspunkte zur Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Keimen
Med. Welt 24, 477 (1973)

12. DRIESSEN, J. H.:
Retrospektive Untersuchungen zum Empfindlichkeitsspektrum von Antibiotika in den Jahren 1971 bis 1974
Med. Klin. Sondernummer, 7 (1977)

13. FISCHER, R. et al.:
Harnwegs-Infektionen als therapeutisches Problem
Selecta 14, 2800 (1972)

14. FREEMAN, R. B. et al.:
Prevention of Recurrent Bacteriuria with Continuous Chemotherapy
Ann. Intern. Med. 69, 655 (1968)

15. GANDELMAN, A. L.:
Methenamine Mandelate: Antimicrobial Activity in Urine and Correlation with Formaldehyde Levels
J. Urol. 97, 533 (1967)

16. GOODMAN, L., GILMAN A.:
The Pharmacological Basis of Therapeutics
The Macmillan Company, New York (1941)

17. GROTHUESMANN, H. G.:
Die Resistenzentwicklung pathogener Urinkeime bei gesteuerter Antibiotikaanwendung
Med. Welt 34, 1922 (1965)

18. GROTHUESMANN, H. G.:
Zur Frage des Resistenzproblems in der Urologie
Med. Klin. 58, 1336 (1963)

19. HALLMANN, L., Burkhardt F.:
Klinische Mikrobiologie
Thieme, Stuttgart (1974)

20. HASCHEK, H.:
Die Langzeittherapie bei chronischen Entzündungen des Urogenitalsystems
Urologe 2, 20 (1963)

21. HASCHEK, H.:
Die medikamentöse Therapie chronischer Harnwegsinfektionen
Med. Welt 23, 1473 (1972)

22. HASCHEK, H.:
Erfahrungen mit der Langzeitbehandlung der chronischen Pyelonephritis
Wien. klin. Wschr. 73, 929 (1961)

23. HECK, D.:
Gentamycin in der ambulanten Behandlung chronischer urologischer Infektionen
Therapiewoche 18, 1217 (1968)

24. HERXHEIMER, H. et al.:
Welches antimikrobielle Mittel soll benutzt werden?
Arzneimittelbrief 5, 57 (1971)

25. HÖFFLER, D., FIEGEL, P.:
Antibakterielle Therapie bei Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege
Therapiewoche 23, 1385 (1973)

26. HOFSTETTER, A.:
Iatrogene Infektionen des Urogenitaltraktes
Roche, Basel (1977)

27. HOFSTETTER, A., EISENBERGER, F.:
Behandlung von Erkrankungen der unteren Harnwege und der männlichen Adnexe
Münch. med. Wschr. 10, 619 (1968)

28. HOLLAND, N. H., WEST, C. D.:
Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Girls
Am. J. Dis. Child. 105, 560 (1963)

29. HOLLOWAY, W. J.:
Clinical Studies with Methenamine Mandelate in Urinary Tract Infections
Univ. Park Press Baltimore 1, 882 (1970)

30. Kaiser, K.:
Kann Methenamin-Mandelat Antibiotika ersetzen?
Inform. Arzt 5, 78 (1977)

31. Karcher, G. P.:
Richtlinien zur Nachbehandlung nach Blasen- und Prostataoperationen
Münch. Med. Wschr. 113, 1140 (1971)

32. KASS, E. H.:
Chemotherapy of Infections of the Urinary Tract
Practitioner 188, 22 (1962)

33. KASS, E. H., ZIAI, M.:
Methionine as a Urinary Tract Antiseptic
Antibiotics Annual, New York (1957/58)

34. KIRWIN, T. J., BRIDGES J. P.:
Studies in Urinary Antiseptics; Clinical Investigation of Mandelamine, a Recently Introduced Urinary Antiseptic
Am. J. Surg. 52, 477 (1941)

35. KLEINSCHMIDT, A., COMMICHAU, R.:
Therapieproblem: chronische Harnwegsinfektion im Erwachsenenalter
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis III (1974)

36. KLOSTERHALFEN, H. et al.:
Antibakterielle Chemotherapie in der Urologie
Thieme, Stuttgart (1973)

37. KNIGHT, V. et al.:
Methenamine Mandelate: Antimicrobial Activity, Absorption and Excretion
Antibiotics and Chemother. 2, 615 (1952)

38. LAHANN, H.:
Vitamin C, Forschung und Praxis
Wissenschaftl. Berichte E. Merck, Darmstadt (1970)

39. LEBEK, G.:
Die infektiöse (plasmidische) bakterielle Antibiotikaresistenz
Internist 16, 416 (1975)

40. LIPTON, J. H.:
Incompatibility between Sulfamethizole and Methenamine Mandelate
N. Engl. J. Med. 268, 92 (1963)

41. MAY, F.:
Nutzen und Gefahren von Arbutin-Hexamethylentetramin-Sulfonamid-Kombinationen bei Harnwegsinfektionen
Dtsch. Med. Wschr. 89, 142 (1964)

42. MILLER, H., PHILLIPS E.:
Antibacterial Correlates of Urine Drug Levels of Hexamethylentetramine and Formaldehyde
Investigative Urol. 8, 21 (1970)

43. MÖSSNER, G. et al.:
Grundlagen für eine gezielte Chemotherapie der chronischen Pyelonephritis
Urologe 8, 2 (1969)

44. MOU, T. W.:
Effect of Urine p_H on the Antibacterial Activity of Antibiotics and Chemotherapeutic Agents
J. Urol. 87, 978 (1962)

45. MUSHER, D. M., GRIFFITH D. P.:
Generation of Formaldehyde from Methenamine: Effect of p_H and Concentration, and Antibacterial Effect
Antimicrob. Agents and Chemother. 6, 708 (1974)

46. NAUMANN, P.:
Antiseptik und Aseptik im Wandel der Zeit
Med. Welt 13, 611 (1961)

47. NAUMANN, P., HUBMANN R.:
Zur antibakteriellen Therapie urologischer Infektionen
Urologe 7, 16 (1968)

48. NAUMANN, P., MATZ, K.:
Mikrobiologie des chronischen Infektes
Dtsch. Med. J. 18, 411 (1967)

49. ORTLIEB, R.:
Die chronische Harnwegsinfektion im Kindesalter
Ärztl. Fortb. 21, 482 (1971)

50. RITZERFELD, W.:
Resistenzsituation der Erreger von Harnwegsinfektionen im Jahre 1971
Dtsch. Med. J. 23, 253 (1972)

51. SACHS, L.:
Statistische Methoden
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1976)

52. SCHMID, W.:
Zur Wirksamkeit von Gentamycin und anderen Antibiotika auf Erreger von Harnwegsinfektionen
Med. Klin. 71, 2214 (1976)

53. SCHMIEDT, E., HOFSTETTER, A.:
Der infektiöse Hospitalismus in der Urologie
Münch. med. Wschr. 115, 259 (1973)

54. SCUDI, J. V., DUCA C. J.:
Some Antibacterial Properties of Methenamine Mandelate
J. Urol. 61, 459 (1949)

55. SENECA, H.:
Long-Acting Sulfonamides in Urinary Tract Infections
JAMA 198, 975 (1966)

56. SENECA, H.:
Clinical Pharmacology and Antibacterial Action of Methenamine and Its Salts
Med. Times 97, 243 (1969)

57. SIMONS, I.:
Sterilization of Neurogenic Bladder by Mandelamine
J. Urol. 64, 586 (1950)

58. SOMMERKAMP, H., WEIHE L.:
Untersuchungen zur medikamentösen Harnansäuerung
Urologe 10, 145 (1971)

59. STAMEY, T. A.:
Urinary Infections
The Williams and Wilkins Co., Baltimore (1972)

60. THIEL, G., SPÜHLER O.:
Die Therapie der Pyelonephritis
Dtsch. med. Wschr. 90, 1922 (1965)

61. TRUCKENBRODT, H.:
Harnwegsinfektionen: Blaß und unleidlich
Selecta 14, 300 (1972)

62. ULLMAN, A.:
Methenamine Mandelate in Urinary Tract Infections
Med. Times 92, 991 (1964)

63. URLESBERGER, H., ZECHNER E.:
Klinische Erfahrungen bei chronischen Harnwegs-
infekten mit Gentamycin
Wien. Med. Wschr. 119, 755 (1969)

64. WARNER/CHILCOTT - Monograph
Methenamine mandelate
Warner/Chilcott, Forth Edition (1974)

65. WIESMANN, E.:
Medizinische Mikrobiologie
Thieme, Stuttgart (1974)

66. Wilde, W.:
Ein neuartiges Harndesinfiziens (Mandelamine)
Med. Mschr. 9, 750 (1955)

67. WOLSTENHOLME, G. E. W., MAEVE O'CONNOR:
Bacterial Episomes and Plasmids
J. & A. Churchill Ltd., London (1969)

Lebenslauf

Geboren: 21.09.1950 in Eresing, Kreis Landsberg am Lech

Eltern: Xaver Schweiger, Konrektor
Lotte Schweiger, Hausfrau

Volksschule: 1956 - 1961 in Eresing

Gymnasium: 1961 - 1970 in Landsberg/Lech

Reifeprüfung: Dominikus-Zimmermann-Gymnasium Landsberg/Lech im Juni 1970

Studienbeginn: WS 1970/71 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung: SS 1971

Zahnärztliche Vorprüfung: WS 1972/73

Staatsexamen: SS 1976

Bestallung als Zahnarzt: 18.08.1976